

<https://helda.helsinki.fi>

Tyypin 1 diabetes ja autoimmunitetin yhteys ympäristöömme

Hänninen, Arno

2017

Hänninen , A , Lahesmaa , R & Knip , M 2017 , ' Tyypin 1 diabetes ja autoimmunitetin yhteys ympäristöömme ' , Duodecim , Vuosikerta. 133 , Nro 18 , Sivut 1728-1734 . < <http://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo13905> >

<http://hdl.handle.net/10138/298033>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Arno Hänninen, Riitta Lahesmaa ja Mikael Knip

Tyypin 1 diabetes ja autoimmunitetin yhteys ympäristöömme

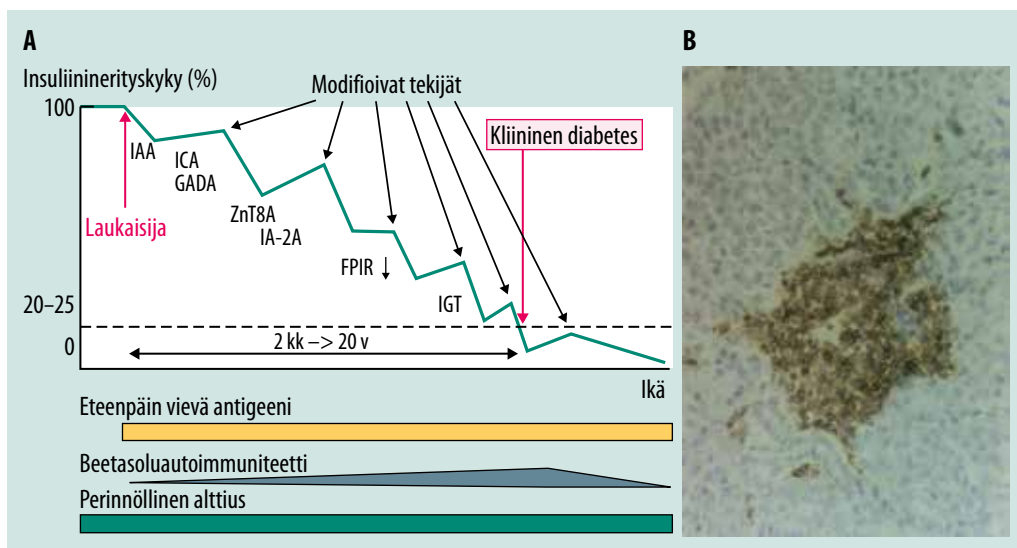
Tyypin 1 diabetes on kilpirauhastulehdusten ja keliakian jälkeen suomalaisten yleisin autoimmuunitauti. Alttius sairastua diabetekseen liittyy geneettiseen vaihteluun etenkin immuunijärjestelmän toimintaan liittyvissä geeneissä. Se, aktivoituuko haimasaarekkeiden beetasoluja tuhoava autoimmuuni-reaktio ja eteneekö se loppuun asti, määräytyy kuitenkin todennäköisimmin elinympäristömme eri tekijöiden vaikutuksesta. Suolistomikrobiston koostumus näyttää vaikuttavan taudin kehittymiseen jo aiemmin tunnistettujen varhaisvaiheiden ympäristötekijöiden kuten imetyksen, ruoka-ainealtistusten, enterovirusinfektioiden ja elinympäristön puhtauden ohella. Eri tekijöiden vaikutusmekanismeja ei tunneta vielä kovin tarkoin. Uusilla transkriptomin, proteomin ja metabolomin tutkimiseen kehitetyillä menetelmillä ja translationaalisella tautimallinnuksella etsitään uutta tietoa valkosoluissa, aineenvaihdunnassa ja suolistomikrobiomissa tapahtuvista muutoksista taudin eri vaiheissa. Tavoitteena on tunnistaa uusia solu- ja molekyyli-tason mekanismeja, joihin puuttumalla tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuutta voitaisiin vähentää.

Tyyppin 1 diabetes (T1D) puhkeaa useimmiten melko äkillisesti, kun hyperglykemia ja ketoasidoosi aiheuttavat oireita. Etenkin lapsilla nämä oireet voidaan sekoittaa esimerkiksi maha-suolitulehduksen aiheuttamiin oksentelu- ja kuivumisoireisiin. Tyypillisimmin oireiden puhkeamista edeltää kuitenkin pitkä, useista kuukaudesta useisiin vuosiin kestävä subkliininen vaihe, jonka aikana insuliinia tuottavat beetasolut alkavat vähin erin vaurioitua haimasaarekkeissa (**KUVA A**) (1–3). Useimmiten tähän liittyy tulehdussolujen kertyminen saarekkeisiin, joka etenee monesti alueellisesti haimakudoksen eri osissa (**KUVA B**) (4).

Taudille altistavien geenien, etenkin kudostyyppiantigeneja koodaavien HLA-geenien tärkeä rooli immuunivasteissa ja edellä kuvattu paikallinen tulehdusvaste ovat osoitus T1D:n immuunivälitteisyydestä (5). Yksittäisten HLA-alleelien vaikutuksesta sairastumisriskiin on hiljattain julkaistu ajankohtaista tietoa (6). T1D:tä voidaan pitää varsinaisena autoimmuunitautina, mistä yhtenä osoituksena on se, että T1D:lle ominaisia autovasta-aineita kuten insu-

liini-, glutamiinihappodekarboksylaasi (GAD)-, insulinoomaan assosioituvan proteiinin 2 (IA2) ja sinkkitransportterin (ZnT8) vasta-aineita voidaan osoittaa verestä kuukausien, vuosien tai jopa kymmenien vuosien ajan ennen taudin kliinistä toteamista. Kliinisessä potilastyössä autovasta-ainemäärityksillä on merkitystä silloin, kun on epäselvää, onko kyseessä tyypin 1 vai tyypin 2 diabetes. Autovasta-aineiden määrityksellä voidaan tarvittaessa arvioida myös riskiä sairastua T1D:hen. Sekä autovasta-ainemäärityksiä että geneettisen riskin arviointiin soveltuvia määrityksiä (muun muassa HLA-, insuliini-, CTLA-4- ja PTPN22-geenien alleeliset variantit) tarjoavat useat laboratoriot maassamme.

Autovasta-aineiden titterit ja yhdessä esiintyminen korreloivat suoraan sairastumisriskiin, mistä on saatu vahva näyttö muun muassa suomalaisessa DIPP-seurantatutkimuksessa (”Tyypin 1 diabeteksen ennustaminen ja ehkäisy”). DIPP-tutkimuksen ja rekisteritutkimusten perusteella on todettu, että T1D:n ilmaantuvuus on lisääntynyt etenkin 1–5 vuotiailla, ja nuorimmat sairastuneet ovat jopa alle yksivuotiaita



KUVA. A) Ulkoisten tekijöiden vaikutus autoimmunireaktioon ja T1D:n kehittymiseen sekä insuliinierityskyvyn heikentyminen ajan funktiona. Ulkoiset tekijät voivat olla laukaisevia, eteenpäin vievä ja muuntelevia. Diabeteksen kliiniset oireet ilmenevät yleensä siinä vaiheessa, kun 75–80 % insuliinierityskyvystä on menetetty. Taudin kehittymiseen kuuluva aika vaihtelee kuukausista jopa kymmeneen vuosiin (IAA, ICA, GADA, IA-2A ja ZnT8A ovat taudin autovasta-aineita ja FPIR ja IGT viittaavat glukoosimetabolian mittaaviin testeihin, ks. teksti) (1). B) Tulehdussolujen muodostama tiivis soluinfilttraatti haiman immunovärjäyksessä T1D:n puhkeamisvaiheessa (immunoperoksidaasivärjäys anti-CD45-vasta-aineella) (4).

(7). T1D:n kehittyminen on lisääntynyt myös niillä, joiden geneettinen riski HLA-DQ-geenien alleelien osalta on vain lievästi tai ei lainkaan taustaväestöstä suurempi (8,9). Jo tämän perusteella on syytä pohtia, onko ympäristöstämme tullut aiempaa suotuisampi diabeteksen kehittymiselle. Myös epidemiologiset ja demografiset tutkimukset puhuvat vahvasti ympäristötekijöiden merkityksen puolesta.

Miksi T1D:n ilmaantuvuus on lisääntynyt?

T1D:n ilmaantuvuutta on seurattu 1950-luvulta asti. Ilmaantuvuus lisääntyi 1950-luvulta vuoteen 2006 mennessä yli viisinkertaiseksi alle 15-vuotiaiden lasten joukossa (8). Tämän jälkeen se on tasaantunut ja on edelleen varsin suuri. Syitä ilmiölle on haettu muun muassa eroista varhaisessa ravitsemuksessa, imetyksen kestosta ja altistuksesta ympäristön mikrobistolle, rokotuksista, enterovirusinfektioista, äidinmaidonkorvikkeista ja viljatuotteista (10,11). Virusinfektioiden merkityksestä on

saatu uutta tietoa vielä viime vuosinakin (12–15).

DIPP-tutkimuksessa ja muissa etenevissä seuratatutkimuksissa tutkimuksiin osallistuneilta, T1D:n kannalta suurentuneen riskin ryhmiin kuuluvilta lapsilta on kerätty syntymästä lähtien mittava seurantanäyteaineisto erilaisia näytteitä. Niistä on tutkittu autovasta-aineiden ja virusvasta-aineiden ilmaantumisia sekä etsitty suolistomikrobiston koostumuksen ja seerumin metabolisten ja immunologisten tekijöiden korrelaatiota autovasta-aineiden ja kliinisen taudin ilmaantumiseen. Rinnan näiden kanssa on kerätty perusteellista tietoa muun muassa ravitsemukseen ja elinympäristöön liittyvistä tekijöistä. Vaikka useita yhteyksiä on todettu, mikään yksittäinen tekijä ei tähänastisissa tutkimuksissa ole osoittautunut ratkaisevaksi T1D:lle altistavaksi ympäristötekijäksi.

Erityisen mielenkiintoinen on havainto siitä, että enterovirusimmunitetti ja helikobakteerikantajuus ovat huomattavasti tavallisempia Venäjän Karjalassa kuin Suomessa. Venäjän Karjalassa T1D:n ilmaantuvuus on vain murto-osa

Suomen ilmaantuvuudesta HLA-genotyyppi-vakioitujen vertailujen perusteella (16). Tämä tukee niin sanottua hygieniahypoteesia, jonka mukaan erilaiset immuunivälitteiset sairaudet (allergiat, tulehdukselliset suolistosairaudet, muut autoimmuunitaudit) ovat lisääntyneet siksi, että emme enää kohtaa varhaislapsuudessamme samanlaista mikrobistoa, joka valitsi ympäristössämme takavuosina (17). Jo venäläisten vastasyntyneiden näytteet erosivat suomalaisten ja virolaisten näytteistä: napaverinäytteiden geenien ilmentymisprofiilit viittasivat venäläisten lasten immuunijärjestelmän varhaiseen aktivoitumiseen ja kypsymiseen jo ennen syntymää (18).

Haasteena onkin tunnistaa, minkälaisen mikrobialtistuksen puuttuminen tai osuminen yksilönkehityksen ja immuunijärjestelmän kehityksen kannalta epäsuotuisaan, mahdollisesti jo raskaudenaikaiseen vaiheeseen ovat tärkeitä T1D:n synnylle. Mikrobien vaikutus immuunijärjestelmän toimintaan ja itse autoimmuunireaktioon saarekesoluja kohtaan ovat kiinnostavia tutkimuskohteita. Yhteyksien tunnistaminen on kuitenkin vaativaa siksi, että tunnemme huonosti molekyyllitasolla T1D:hen johtavat autoimmuunivasteen eri vaiheet, erityisesti prosessin varhaisimmat vaiheet. Uudet tavat tunnistaa tautiprosessin käynnistyminen ja seurata sen etenemistä ovat tärkeitä työkaluja T1D:n syntymekanismin tutkimuksessa.

Merkkejä poikkeavasta immuunivasteesta jo varhain

Toistaiseksi T1D on parantumaton sairaus, joka aiheuttaa lapsille ja heidän perheilleen huomattavaa fyysistä ja henkistä rasitusta. Jotta T1D voitaisiin ehkäistä tai sen eteneminen pysäyttää mahdollisimman varhain, olisi tärkeää löytää nykyistä parempia keinoja taudin varhaiseen toteamiseen. Tämä edellyttää T1D:n tautiprosessin ja sen varhaisvaiheiden yksityiskohtaisempaa ymmärtämistä.

DIPP-tutkimuksessa vastasyntyneiden geneettinen sairastumisriski määritetään HLA-genotyyppin avulla. Lapset, joiden sairastumisriski on suurentunut, kutsutaan säännölliseen seurantaan, jossa heidän verinäytteistään mää-

ritetään diabetekselle tyypillisten autovasta-aineiden pitoisuudet (19). Autovasta-aineiden ilmaantuminen etenkin useampaa kuin yhtä autoantigeenia kohtaan merkitsee sairastumistodennäköisyyden huomattavaa lisääntymistä. Mikäli T1D:hen sairastuvat lapset tunnistettaisiin jo ennen autovasta-aineiden ilmaantumista, heidät voitaisiin nykyistä paremmin ohjata tarkalla valinnalla kliinisiin interventiotutkimuksiin, joiden päämääränä olisi ehkäistä mahdollisimman varhaisessa vaiheessa haiman beetasolujen tuhoutumista.

DIPP-tutkimus käynnistyi Suomessa jo yli 20 vuotta sitten, ja se jatkuu edelleen. Pitkittäistutkimuksesta on kertynyt ainutlaatuinen aineisto näytteitä lapsen syntymästä taudin puhkeamiseen sekä näille huolellisesti valittuja verrokkinäytteitä. Tutkimalla näitä näytteitä modernein transkriptomiikan ja proteomiikan keinoin olemme havainneet varhaisia merkkejä immuunijärjestelmän aktivoitumisesta jopa jo ennen ensimmäisten T1D:lle tyypillisten autovasta-aineiden ilmenemistä (13,20). Samankaltaisia tuloksia on raportoitu myös saksalaista seuranta-aineistoa tutkimalla (12,21).

Koska kokonaisvaltaiset ”omiikkamenetelmät” eivät perustu ennako-oletuksiin tuloksista, niillä voidaan valottaa uusia näkymiä tautiprosesseihin. Esimerkiksi proteomiikan avulla olemme juuri saaneet selville, miten terveiden lapsen seerumin proteomi muuttuu ensimmäisten elinvuosien aikana (Niina Lietzén ym., julkaisematon havainto). Tämä on kriittisen tärkeä lähtökohta ja vertailuaineisto, jotta tautiprosessin aiheuttamia muutoksia seerumin proteomissa voidaan löytää T1D:n kehityksessä. Laskennallisten menetelmien kehittäminen ja optimointi ovat keskeisessä asemassa, jotta arvokkaista seurantanäytteistä tehdyistä monimuotoisista ja kattavista ”omiikkamittauksista” saadaan parhaiten esille tautiprosessia heijastavat muutokset.

T1D:n taustalla suoliston mikrobitasapainon häiriö?

Viimeaikainen DNA-sekvensointimenetelmien ja tiedonkäsittelyn kehitys on mahdollistanut suurten sekvenssiaineistojen keräämisen ja

tulkittamisen laajoistakin näytemääristä. Suolistomikrobiomin kokonais-DNA:sta voidaan tunnistaa samanaikaisesti suurin osa yksilön suoliston mikrobeista ja määrittää niiden suhteelliset osuudet (22). Mikrobiomin lajikirjon määrittämisessä vakiintunut metodi on sekvensoida tietyt alueet niin sanotusta 16S rRNA-geenistä, koska mikrobien taksonominen luokittelu perustuu tämän geenin sekvenssivaihteluun eri mikrobeissa.

16S rRNA-sekvensoinnilla on saatu näyttöä siitä, että suolistomikrobiston koostumuksessa on huomattavaa yksilöllistä vaihtelua ja että siihen vaikuttavat ruokavalion ohella todennäköisesti useat muut ympäristötekijät, mikrobilääkekuurit ja sairastetut suolistoinfektiot. Länsimaissa elävien ihmisten mikrobiomi on lajivalikoimaltaan keskimäärin niukempi kuin kehittyvissä maissa elävien, ja tulehduksellisten suolistotautien yhteydessä lajivalikoima on usein huomattavan niukka (23). Niukan lajivalikoiman ja sen myötä joidenkin lajien yliedustuksen kokonaismikrobistossa uskotaan altistavan suolen fysiologisen toiminnan häiriöille ja tulehduksellisten immuunivasteiden syntymiselle.

T1D:hen liittyviä autovasta-aineita ilmaantuu muita useammin niille, joiden mikrobiomissa on runsaasti *Bacteroidetes*-sukuun kuuluvia bakteereja (24–26). DIPP-tutkimuksessa Turun seudulla asuvista lapsista kerätyssä aineistossa ilmeni, että serokonversiota edelsi *Bacteroides dorei* -lajin poikkeuksellisen voimakas lisääntyminen ulostemikrobistossa, ja löydöstä vahvistaa tutkimus, jossa *Bacteroides*-lajeja todettiin runsaammin suomalaisten ja virolaisten kuin venäläisten pikkulasten mikrobiomissa (27,28). On osoitettu, että *Bacteroides dorei* -bakteerin lipopolysakkaridimolekyylien kyky stimuloida immuunijärjestelmää eroaa tavallisten *Eschericia coli* -bakteerien lipopolysakkaridimolekyyleistä (28). Lisäksi mikrobiomin monimuotoisuuden on todettu vähentyvän lapsilla, joilla on autovasta-aineita ja joiden tauti etenee kliiniseen vaiheeseen (18,29,30).

Mikrobiomissa ja sen vaikutuksissa T1D:hen lienee kuitenkin eroja eri ihmispopulaatioissa, joskin näyttöä *Bacteroides*-lajien yhteydestä diabeteksen kehittymiseen on saatu muualtakin

Ydinasiat

- » Tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus on 1950-luvulta lähtien jatkuvasti lisääntynyt 2000-luvulle asti.
- » Nykyinen elinympäristömme suosii jollain tavoin autoimmuunireaktiota haimasaa- rekkeita vastaan.
- » Uusilla tutkimusmenetelmillä pureudutaan taudin varhaisvaiheisiin ja immuunologisiin mekanismeihin sekä suolistomikrobiston ja virusinfektioiden vaikutusten selvittämiseen.
- » Tautiprosessin käynnistymisen ja varhaisen etenemisen toteamiseksi tarvitaan uusia menetelmiä.
- » Taudin ehkäisemiseen voi avautua mahdollisuuksia muun muassa immuunijärjestelmän tai suolistomikrobiston muokkauksella tai rokotekehityksen kautta.

kuin Suomesta ja lähialueilta (31,32). Samalla on tunnistettu myös diabeteksen kehittymisestä mahdollisesti suojaavien mikrobien, esimerkiksi *Akkermansia muciniphila* merkitys (32). T1D:n eläinmallissa tehtyjen tutkimuksiemme tulokset osoittivat, että *A. muciniphila* -kolonisaatio syrjäyttää tulehduksellisina pidettyjä mikrobeja suolistossa ja vähentää samalla diabeteksen kehittymistä vaikuttamalla suotuisasti suolen paikalliseen immuunipuolustukseen ja säätelijä-T-lymfosyyttien kertymiseen haimasaarekkeisiin (Arno Hänninen ym., julkaisematon havainto). *A. muciniphila* on hiljattain puhdistettu pintaproteiini, joka saattaa välittää ainakin osaa mikrobin suotuisista vaikutuksista (33). Tämän osalta tutkimuksia ei toistaiseksi ole tehty T1D:ssä.

Miten T1D voisi olla ehkäistävissä?

T1D:n ehkäisyyn on pyritty löytämään keinot puuttamalla altistaviksi epäiltyihin ulkoisiin tekijöihin (primaaripreventio), immuunijärjestelmän toimintaan (sekundaaripreventio)

tai korvaamalla menetetty beetasolumassa saarekesiirtojen avulla taudin jo puhjettua (tertiaripreventio). Vaikka insuliinin poistaminen lehmänmaidon pohjaisesta korvikkeesta vähensi autovasta-aineiden kumulatiivista ilmaantu- vuutta kolmen vuoden seurannassa, ei lehmän- maidon pohjainen korvike lisännyt sairastumis- riskiä seitsemän vuoden seurantaan perustu- vassa jatkotutkimuksessa (34,35). Gluteenia sisältävien viljatuotteiden välttäminen kään ei näyttäisi suojaavan taudin kehittymiseltä (36).

Enterovirusten merkityksestä T1D:n syn- tyyn on julkaistu lukuisia laadukkaita epide- miologisia tutkimuksia, ja näistä tehty meta- analyysi tukee hypoteesia (37). Enterovirusten vaikutusmekanismin on esitetty liittyvän auto- immuuniprosessin loppuvaiheessa tapahtuvaan beetasolujen herkimiseen enterovirustar- tunnalle ja niiden enterovirusinfektioon (38). Hyvä immunitetti enterovirusia vastaan voisi suojata lopulliselta beetasolutuholta tai ainakin viivästyttää ja lievittää sitä. Suomessa on kehitetty inaktivoitua *Coxsackie B1* -virusta sisältävä rokote, ja sitä sekä kehitteillä olevia multivalentteja enterovirusrokotteita ollaan tuomassa klinisiin seurantatutkimuksiin lähi- vuosina (39).

Lisääntyvä klinisistä seurantatutkimuksista saatava tieto suolistomikrobiomin yhteyksistä T1D:n kehittymiseen luo pohjaa ajatukselle, että mikrobiomin muokkauksella voitaisiin hi- dastaa autoimmuunireaktion etenemistä (29). Mikrobiomin varhainen muokkaus on mahdol- lista muun muassa probioottisilla bakteereilla, joista etenkin *A. muciniphilasta* on kertymässä uusia, T1D:n kannalta mielenkiintoisia tutki- mustuloksia (32,33).

Ruokavaliolla on huomattava vaikutus suo- listomikrobiomiin, ja varhaislapsuuden ruo- kavalioon vaikuttamalla saatetaan pystyä vai- kuttamaan mikrobiomin muovautumiseen pikkulapsi- iässä esimerkiksi *Bacteroides*-kantoja vähentävään ja mahdollisesti T1D:ltä suojaa- vaan suuntaan (40,41). Koska mikrobiomin lajikirjon määrittäminen ei kuvasta kaikkia sen toiminnallisia ominaisuuksia, kehitämme uudenlaista mikrobiomin proteomiikka-analy- tiikkaa, jolla mikrobiomin ilmentämien prote- iinien laadullisia ja määrällisiä eroja kyettäisiin

määrittämään (Juhani Aakko ym., julkaisema- ton havainto). Koska käsityksemme suolisto- mikrobiston vaikutuksesta T1D:n taustalla olevaan autoimmuunireaktioon ja beetasolujen tuhoutumiseen on edelleen varsin pinnallinen, tarvitaan vielä sekä klinisiä että prekliinisiä tut- kimuksia uusien interventiostrategioiden luo- miseksi (29).

Immuunivasteeseen (sekundaaripreventio) on pyritty vaikuttamaan siedättämällä immu- nijärjestelmää diabeteksen autoantigeneille tai vaikuttamalla T-solujen toimintaan. Toistaisek- si insuliinin antamisesta ennen taudin puhkea- mista ei ole saatu kovin lupaavia tuloksia (42). Uusi ajatus annostella GAD-autoantigeneita suoraan imusolmukkeisiin on juuri esitelty (43). T-solujen toimintaa estävillä CD3-vas- ta-aineilla on onnistuttu pitkittämään beeta- solujen toiminnan säilymistä jopa vuosilla. T-lymfosyyttien kostimulaatiosignaalin estoon kehitetty abatasepti on kliinisessä käytössä ni- velreuman biologisena lääkkeenä, ja diabetek- sen puhkeamisen jälkeen aloitettuna sen on osoitettu hidastavan haiman insuliinia tuotta- vien beetasolujen toiminnan hiipumista (44). Kansainvälisessä TrialNet-verkostossa tutkitaan abataseptin tehoa kliinisen diabeteksen estämi- seksi perheenjäsenillä, joilla on todettu vähin- tään kaksi diabetesautovasta-ainetta (45). Mil- lään immunologisella keinolla ei toistaiseksi ole kuitenkaan pystytty pysyvästi estämään beeta- solutuhon etenemistä enää siinä vaiheessa, kun on useita diabetesautovasta-aineita merkinä käynnissä olevasta tautiprosessista.

T1D:n hoitoa saarekesiirroilla (tertiari- preventio) on yritetty jo 1980-luvulta lähtien. Saarekkeiden eristystekniikoiden ja muiden elinsiirtoihin liittyvien käytäntöjen kehityt- tyä allogeeniset saarekesiirrot vaikuttivat 2000-luvulle siirryttäessä hyvinkin lupaavilta (46). Tuon ajan innostuksesta siirryttiin muu- tamassa vuodessa vaiheeseen, jossa siirteen saaneista suurin osa näytti hyötynneen saare- kesirrosta lähinnä hypoglykemiariskin ja ul- koisen insuliiniannoksen pienenemisenä (47). Immunosuppressiivisten yhdistelmähoitojen tehostamisen myötä hoitotulokset ovat tällä vuosikymmenellä jälleen parantuneet, ja jopa insuliinihoidosta kokonaan vapautuminen

näyttää mahdolliselta (48). Elinsiirtojen terveydenhuoltojärjestelmää ja yksilöä kuormittavien tekijöiden lisäksi saarekesiirtojen haittapuolena on muiden elinsiirtojen tapaan se, että ne edellyttävät pysyvää immunosuppressiivista hoitoa.

Lopuksi

T1D on tauti, jonka ilmaantumisesta ei nykytiedolla vielä voida ehkäistä. Taudin ehkäisyyn tähtäävä tutkimus keskittyy nyt taudin varhaisiin syntyvaiheisiin ja niihin liittyviin

immunologisiin, metabolisiin ja mikrobiologisiin tekijöihin. Tavoitteena on sekä tunnistaa uusia ympäristövaikutuksia että löytää käyttökelpoisia merkkiaineita T1D:n etenemisen ennustamiseksi. Näistä pyritään kehittämään käyttökelpoisia vasteindikaattoreita uusien interventiotutkimusten kohdistamisessa niihin henkilöihin, jotka oletettavasti niistä parhaiten hyötyisivät. T1D:n ehkäisemiseksi ponnistellaan edelleen laajalla rintamalla. Käynnissä olevilla ja tulevilla lääke- ja interventiotutkimuksilla löydetään toivottavasti uusia keinoja taudin ilmaantuvuuden vähentämiseksi (49). ■

ARNO HÄNNINEN, LT, dosentti, kliininen opettaja

Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto
vastaava lääkäri, autoimmuunitutkimukset, Varsinais-Suomen Sairaanhoidopiiri, Tyks-Sapa

RIITTA LAHESMAA, LT, akatemiaprofessori

Bioteknikan keskus, Turun yliopisto ja Åbo Akademi

MIKAEL KNIP, LKT, professori, ylilääkäri

Lastenkliniikka, Helsingin yliopisto ja Hyks

SIDONNAISUUDET

Arno Hänninen: Asiantuntijapalkkio (Labquality Oy), luentopalkkio (Biogen Idec, MSD, Thermo Fisher), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Immuno Diagnostic)

Riitta Lahesmaa: Ei sidonnaisuuksia

Mikael Knip: Johtokunnan tms jäsenyys (Vactech OY), osakeomistus (Vactech OY)

KIRJALLISUUTTA

- Knip M. Onko tyypin 1 diabetes autoimmuunisairaus ja voidaan sen kehittymistä estää? *Duodecim* 2004;120:1158–65.
- Eisenbarth GS. Prediction of type 1 diabetes: the natural history of the prediabetic period. *Adv Exp Med Biol* 2004;552:268–90.
- Knip M, Vahasalo P, Karjalainen J, ym. Natural history of preclinical IDDM in high risk siblings. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetologia* 1994;37:388–93.
- Hänninen A, Jalkanen S, Salmi M, ym. Macrophages, T cell receptor usage, and endothelial cell activation in the pancreas at the onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992;90:1901–10.
- Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity* 2010;32:457–67.
- Ilonen J, Kiviniemi M, Lempainen J, ym. Genetic susceptibility to type 1 diabetes in childhood – estimation of HLA class II associated disease risk and class II effect in various phases of islet autoimmunity. *Pediatr Diabetes* 2016;17(Suppl 22):8–16.
- Siljander HT, Simell S, Hekkala A, ym. Predictive characteristics of diabetes-associated autoantibodies among children with HLA-conferred disease susceptibility in the general population. *Diabetes* 2009;58:2835–42.
- Harjutsalo V, Sund R, Knip M, ym. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013;310:427–8.
- Hermann R, Knip M, Veijola R, ym. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes – indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia* 2003;46:420–25.
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014;383:69–82.
- Knip M, Veijola R, Virtanen SM, ym. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54(Suppl 2):S125–36.
- Ferreira RC, Guo H, Coulson RM, ym. A type I interferon transcriptional signature precedes autoimmunity in children genetically at risk for type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;63:2538–50.
- Kallionpää H, Elo LL, Laajala E, ym. Innate immune activity is detected prior to seroconversion in children with HLA-conferred type 1 diabetes susceptibility. *Diabetes* 2014;63:2402–14.
- Krogvold L, Edwin B, Buanes T, ym. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes* 2015;64:1682–7.
- Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, ym. Cocksackievirus B1 is associated with induction of beta-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;63:446–55.
- Kondrashova A, Seiskari T, Ilonen J, ym. The 'Hygiene hypothesis' and the sharp gradient in the incidence of autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland. *APMIS* 2013;121:478–93.
- Okada H, Kuhn C, Feillet H, ym. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2010;160:1–9.
- Kallionpää H, Laajala E, Oling V, ym. Standard of hygiene and immune adaptation in newborn infants. *Clin Immunol* 2014;155:136–47.
- Dipp-Teddy -tutkimus Suomi [verkkosivusto]. <http://dipp.utu.fi>.
- Moulder R, Bhosale SD, Erkkilä T, ym. Serum proteomes distinguish children developing type 1 diabetes in a cohort with HLA-conferred susceptibility. *Diabetes* 2015;64:2265–78.
- von Toerne C, Laimighofer M, Achenbach P, ym. Peptide serum markers in islet autoantibody-positive children. *Diabetologia* 2017;60:287–95.
- Kuczynski J, Stombaugh J, Walters RA, ym. Using QIIME to analyze 16S rRNA gene sequences from microbial communities. *Curr Protoc Bioinformatics* 2011. DOI: 10.1002/0471250953.bi1007s36.
- Yurkovetskiy LA, Pickard JM, Chervonsky AV. Microbiota and autoimmunity: exploring new avenues. *Cell Host Microbe* 2015;17:548–52.
- Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, ym. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PloS one* 2011;6:e25792.
- de Goffau MC, Fuentes S, van den Bogert B, ym. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia* 2014;57:1569–77.
- Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, ym. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy

- children: a case-control study. *BMC Med* 2013;11:46.
27. Davis-Richardson AG, Ardisson AN, Dias R, ym. *Bacteroides dorei* dominates gut microbiome prior to autoimmunity in Finnish children at high risk for type 1 diabetes. *Front Microbiol* 2014;5:678.
 28. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, ym. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell* 2016;165:842–53.
 29. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:154–67.
 30. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, ym. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* 2015;17:260–73.
 31. Endesfelder, D, zu Castell W, Ardisson A, ym. Compromised gut microbiota networks in children with anti-islet cell autoimmunity. *Diabetes* 2014;63:2006–14.
 32. Endesfelder D, Engel M, Davis-Richardson AG, ym. Towards a functional hypothesis relating anti-islet cell autoimmunity to the dietary impact on microbial communities and butyrate production. *Microbiome* 2016;4:17.
 33. Plovier H, Everard A, Druart, C, ym. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017;23:107–13.
 34. Vaarala O, Ilonen J, Ruohutala T, ym. Removal of bovine insulin from cow's milk formula and early initiation of beta-cell autoimmunity in the FINDIA pilot study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:608–14.
 35. Knip M, Akerblom HK, Becker D, ym. Hydrolyzed infant formula and early beta-cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2279–87.
 36. Beyerlein A, Chmiel R, Hummel S, ym. Timing of gluten introduction and islet autoimmunity in young children: updated results from the BABYDIET study. *Diabetes Care* 2014;37:e194–5.
 37. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* 2011;342:d35.
 38. Rodriguez-Calvo T, von Herrath MG. Enterovirus infection and type 1 diabetes: closing in on a link? *Diabetes* 2015;64:1503–5.
 39. Hyöty H, Knip M. Developing a vaccine for Type 1 diabetes through targeting enteroviral infections. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:989–99.
 40. Davis-Richardson AG, Triplett EW. A model for the role of gut bacteria in the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *Diabetologia* 2015;58:1386–93.
 41. Hänninen AL, Toivonen RK. On the role of gut bacteria and infant diet in the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *Diabetologia* 2015;58:2195–6.
 42. Schatz D, Cuthbertson D, Atkinson M, ym. Preservation of C-peptide secretion in subjects at high risk of developing type 1 diabetes mellitus – a new surrogate measure of non-progression? *Pediatr Diabetes* 2004;5:72–9.
 43. Ludvigsson J, Wahlberg J, Casas R. Intralymphatic injection of autoantigen in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:697–9.
 44. Orban T, Bundy B, Becker DJ, ym. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: follow-up 1 year after cessation of treatment. *Diabetes Care* 2014;37:1069–75.
 45. Type 1 Diabetes. TrialNet 2017. www.trialnet.org/.
 46. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, ym. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343:230–8.
 47. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, ym. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005;54:2060–9.
 48. Rickels MR, Liu C, Shlansky-Goldberg RD, ym. Improvement in beta-cell secretory capacity after human islet transplantation according to the CIT07 protocol. *Diabetes* 2013;62:2890–7.
 49. ClinicalTrials.gov [verkkotietokanta]. <https://clinicaltrials.gov/>.

SUMMARY

Type 1 diabetes and the association of autoimmunity with our environment

Type 1 diabetes (T1D) is the third most common autoimmune disease in Finland. The risk to develop T1D associates with heterogeneity in allelic variants of genes involved in the functions of the immune system. The appearance and later manifestations of beta-cell autoimmunity, however, depend mostly on various environmental factors surrounding us. With novel system-based transcriptomics, metabolomics and metagenomics approaches, the aim is to discover new checkpoints and biomarkers related to disease initiation and progression. Together with clinical and translational research, their potential utility in new intervention strategies can be evaluated. The hope thereby is to reduce T1D incidence in the future.